

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der
Universität, Gießen

Monosubstituierte Guanidine, Phenole und aromatische
Amine im Serum von Patienten mit akuter und
chronischer Niereninsuffizienz und Untersuchung
der o. a. Substanzen in Abhängigkeit
von der Dialysedauer und -frequenz

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität Gießen

von
Bernd Ampt
aus Marburg/Lahn

Gießen, 1974

Aus dem Zentrum für Europa-Medien der
Universität Göttingen

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der
Universität, Gießen

**Monosubstituierte Guanidine, Phenole und aromatische
Amine im Serum von Patienten mit akuter und
chronischer Niereninsuffizienz und Untersuchung
der o. a. Substanzen in Abhängigkeit
von der Dialysedauer und -frequenz**

Inaugural - Dissertation
zur

Erlangung des Doktorgrades
des Bereichs Humanmedizin
der

Justus Liebig-Universität Gießen

von

Bernd Ampt
aus Marburg/Lahn

Gießen, 1974



Dekan: Prof. Dr. D. Ringleb
Referent: Dozent Dr. Leber
Korreferent: Prof. Dr. Róka

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

Themen eigener Untersuchung:

1. Effektivität der Hämodialyse in Bezug auf die Elimination der o. a. Substanzen S. 2
2. Untersuchung der Serumkonzentrationen der o. a. Substanzen bei Darmsterilisierung mit Neomycin S. 3
3. Untersuchung der Serumkonzentrationen der o. a. Substanzen in Abhängigkeit von Dialysedauer und -frequenz S. 3

Methoden:

1. Messung der Serumkonzentrationen von Methylguanidin nach der von uns modifizierten Methode nach Yatzides et al. S. 5
 - a. Lösungen und Substanzen S. 6
 - b. Bestimmungsvorgang S. 6
 - c. Wiederfindung, Fehlerbreite und Nachweisgrenze S. 8
2. Messung der Serumkonzentrationen freier Phenole nach Mütting, Keller, Kraus S. 8
3. Messung der Serumkonzentrationen freier aromatischer Amine nach Young und Wootton S. 9

Ergebnisse:

1. Normalwerte der o. a. Substanzen im Serum S. 9
2. Effektivität der Hämodialyse in Bezug auf die o. a. Substanzen bei chronischer Urämie
3. Korrelationen der o. a. Substanzen zum Harnstoff bzw. Kreatinin S. 10

4. Vergleich der o. a. Substanzen bei einer Dialysedauer von zweimal 6 Stunden/Woche (Gießen) und einer Dialysedauer von zweimal 12 Stunden/Woche (Heidelberg)	S. 10
5. Vergleich der Effektivität zwischen der Platten- und der Spulenniere (Dialyse- dauer: zweimal 9 Stunden/Woche) bzgl. der o. a. Substanzen	S. 11
6. Effektivität der Hämodialyse bei Ver- längerung der Dialysedauer um 50 %	S. 14
7. Anstieg der o. a. Substanzen bei akutem Nierenversagen und bei chronischer Urämie mit Hämodialyse	S. 15
8. Einfluß einer 6-tägigen Verabreichung von 6 g/die Neomycin auf die Serumkon- zentrationen der o. a. Substanzen	S. 16
<u>Zusammenfassung und</u> <u>Diskussion</u>	S. 17
<u>Kurven und Tabellen</u>	S. 21
<u>Literaturverzeichnis</u>	S. 30

E i n l e i t u n g

Schon 1903 fand Ascoli, daß bei akutem und chronischem Nierenversagen durch die Retention harnpflichtiger Substanzen ein Intoxikationssyndrom hervorgerufen wird, das allgemein als Urämie bekannt ist.

Seit dieser Zeit wurden viele Verbindungen als spezifische Urämiegifte angeschuldigt; jedoch konnte eine einzelne Substanz als alleinige Ursache der Urämie weder in vivo noch in vitro nachgewiesen werden. Zudem ließen sich stets Urämiesymptome durch einzelne, bei der Niereninsuffizienz kumulierende Substanzen - wie acetoin, 2,3 - Butylenglycol, Guanidin, freie Phenole, Kresol, aromatische Amine, Indolverbindungen und Polypeptide - im Experiment nur dann hervorrufen, wenn einzelne Stoffe in Konzentrationen vorlagen, die ungleich höher waren als sie bei der Niereninsuffizienz in vivo vorkommen (Sarre, H. et al. (1), Renner, D., Heintz, H. (2), Lascelles, P. T. und Taylor, W. H. (3), Giovanetti, S. et al. (4), Bentley, K. W., Tuscoe, R. (5), Müting, P. (6), Ross, P. Wootton, J. D. P. (7), Hicks, J. M. et al. (8), Giovanetti, S. et al. (9), Welt, L. G. (10), Young, D. S., Wootton, J. D. P. (11)).

Als Ursache der Kumulation harnpflichtiger Substanzen kommen zwei Mechanismen in Frage: 1. Vermehrte Produktion, 2. Verminderte renale Ausscheidung.

Man weiß heute, daß bei der Urämie einzelne Stoffwechselketten unterbrochen bzw. umgeleitet werden und dadurch Metaboliten kumulieren, die normalerweise nur in Spuren vorhanden sind. Dies gilt für den Abbau aromatischer Aminosäuren und für den Harnstoffzyklus. Die hierbei auftretenden Störungen verursachen vermutlich den Anstieg der Guanidinderivate (Cohen, B. D. et al. (13))

und die Bildung der Phenolabkömmlinge sowie der aromatischen Amine (Hicks J. M., et al. (12)).

Die urämische Symptomatologie kann heute durch geeignete Dialyseverfahren in einem gewissen Umfang kompensiert werden. Daraus wurde zu Recht geschlossen, daß dialysable, niedermolekulare Substanzen die Urämie mitverursachen. Nach ausgiebigen biochemischen Untersuchungen werden heute vor allem Phenolderivate, Guanidine, aromatische Amine und Indolverbindungen als die für die Auslösung der urämischen Symptomatik wesentlichen Substanzen angesehen.

Die Beobachtung, daß bestimmte urämische Symptome wie Anämie, Gerinnungsstörungen, Osteopathie und neurologische Schäden nur wenig gebessert werden, läßt vermuten, daß über die genannten Verbindungen hinaus noch andere, schlechter dialysable Stoffe eine wesentliche Rolle spielen. In dieser Gruppe haben offenbar sogenannte mittelgroße Moleküle (M G 5000 bis 10000) eine große Bedeutung. Sie sind jedoch im einzelnen noch nicht identifiziert; wahrscheinlich handelt es sich zum Teil um Polypeptide.

In der vorliegenden Arbeit wird über die Messung der Serumkonzentrationen von monosubstituierten Guanidinen, freien Phenolderivaten und freien aromatischen Aminen bei Dialysepatienten und bei Patienten mit akutem Nierenversagen berichtet.

Zwar spielen Harnstoff und Kreatinin für die Symptomatik des urämischen Syndroms nur eine untergeordnete Rolle, in der klinischen Routine dienen sie jedoch als Parameter für das Ausmaß des Nierenversagens (Schirmeister, J. (17)). Deshalb wurden beide Substanzen mitgemessen.

Die Untersuchungen sollten Aufschluß über die Effektivität der Hämodialyse in Bezug auf die Elimination dieser

Substanzen geben.

Von einigen Autoren wurde der Darmflora eine entscheidende Rolle für den Anstieg der Konzentrationen der monosubstituierten Guanidine im Blut zugeschrieben. (Renner, D., Heintz, H. (2)). Andere Autoren wiesen auf die Störungen bestimmter Stoffwechselketten in der Leber hin, wodurch die Guanidine und Phenole vermehrt gebildet werden sollen (Cohen, B. D. et al. (13)). Deshalb wurde untersucht, welche Auswirkungen eine Darmsterilisierung auf die Serumkonzentrationen der vier genannten Substanzen hat.

Desweiteren interessierten uns die Konzentrationen von monosubstituierten Guanidinen und freien Phenolen im Serum urämischer Patienten in Abhängigkeit von der Dialyседauer und -frequenz.

M e t h o d e n

Wir untersuchten die Serumkonzentrationen von monosubstituierten Guanidinen¹, freien Phenolderivaten und freien aromatischen Aminen bei 11 Patienten unseres chronischen Dialyseprogramms am Anfang und am Ende der Hämodialyse. Von jedem Patienten wurden jeweils vier Dialysen ausgewertet. Die Patienten hatten eine geringere Restdiurese als 400 ml pro die. Sie wurden seit mehreren Monaten zweimal pro Woche jeweils sechs Stunden im Zentrum für Innere Medizin der Universität Gießen mit der Spulenniere der Firma Travenol (Spule Ex - 01, Fresenius, Bad-Homburg)

¹Eine Auftrennung der Guanidinderivate, wie sie von Dobbels et al. (14) bzw. von Stein et al. (15) angegeben wurde, nahmen wir nicht vor, da noch nicht endgültig geklärt ist, ob Guanidinobersäure oder Methylguanidin die für die Auslösung der Urämie bedeutungsvollere Substanz ist.

bzw. mit der Braun-Fabra-Niere (Einmalplatten der Firma Ab Gambro) dialysiert.

Zum Vergleich der Effektivität unserer Dialyse überprüften wir die Serumkonzentrationen der genannten Substanzen bei 10 Patienten mit chronischer Urämie, die in der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg zweimal pro Woche jeweils 12 Stunden mit der Platten- oder Spulenniere dialysiert wurden.

Zusätzlich wurde bei vier Patienten der Verlauf der Serumkonzentrationen der oben angegebenen Substanzen während der Hämodialyse gemessen und die Effektivität der Platten - (Ab Gambro) mit der Spulenniere (Ex - 01) verglichen.

Da ca. sechs Monate vor dieser Arbeit die Dialysedauer in unserer Klinik pro Patient von zweimal sechs Stunden pro Woche auf zweimal neun Stunden pro Woche ausgedehnt wurde und gleichzeitig neben der Spulenniere auch die Platteniere eingesetzt wurde, erschien es uns an der Zeit folgende Fragen zu klären:

1. Wirkt sich die bei den einzelnen Patienten um 50 % verlängerte Dialysedauer auf die Serumkonzentrationen der genannten Stoffe aus?
2. Bestehen Unterschiede in der Dialyseeffektivität zwischen der Platten- und der Spulenniere hinsichtlich der Elimination der untersuchten Verbindungen?

Zu den jeweils angegebenen Zeitpunkten wurde arteriell Blut entnommen. Anschließend erfolgte die Bestimmung der freien Phenole nach Müting et al. (18), der Monosubstituierten Guanidine nach der von uns modifizierten Methode nach Yatzidis et al. (16). Aus den bereits erwähnten

Gründen nahmen wir Abstand von einer Auftrennung der Guanidinderivate.

Bei einem weiteren Patientenkollektiv von 11 Patienten mit akutem Nierenversagen wurden die Serumkonzentrationen der monosubstituierten Guanidine, der aromatischen Amine und der freien Phenole vor ersten Hämodialyse zwei bis drei Tage nach dem Einsetzen der Anurie bestimmt.

In einer anderen Versuchsanordnung wurden die Serumkonzentrationen der genannten Stoffe bei fünf Urämikern gemessen, die zuvor 6 Tage lang mit 6 g pro die Neomycin behandelt worden waren.

Als Parameter für das Ausmaß der Niereninsuffizienz dienten die Serumkonzentrationen von Harnstoff und Kreatinin, die im Autoanalyzer unseres Klinisch-Chemischen Labors ermittelt wurden¹. Die Normalwerte lieferten die Seren von 11 gesunden freiwilligen Probanden mit normaler Leber- und Nierenfunktion (Endogene Kreatininclearance, E'-phorese, Transaminasen, Gamma-GT, alk. Phosphatase und Bilirubin normal).

M o n o s u b s t i t u i e r t e G u a n i d i n e

Die Bestimmung der monosubstituierten Guanidine erfolgte nach der Methode von Yatzidis et al. (16), die - wie nachfolgend beschrieben - modifiziert wurde. Bei der Analyse der Serumkonzentrationen von monosubstituierten Guanidinen wurde berücksichtigt, daß die Sakaguchi-Reaktion auch Arginin miterfaßt. Jedoch ergab sich aus dünnschicht-

¹Dank an Prof. Dr. med. Ròka

chromatographischen Untersuchungen, daß die im Plasma vorliegenden Argininkonzentrationen auch bei der Urämie nicht ausreichten, um hinsichtlich der Messung der monosubstituierten Guanidine einen nennenswerten Messfehler zu verursachen (Leber, unveröffentlicht). Auch war bei der von uns durchgeführten Methode im Gegensatz zu der von Giovanetti angegebenen keine Störung durch Kreatinin festzustellen.

L ö s u n g e n u n d S u b s t a n z e n :

1. Eichsubstanz: Methylguanidin-Hydrochlorid (Fluka)
(Zur Eichung wurde eine Verdünnungsreihe von 2,5 mg pro 100 ml; 2,0 mg pro 100 ml; 1,0 mg pro 100 ml und 0,5 mg pro 100 ml mit Patientenserum gemessen)
2. 0,83 N H_2SO_4 (Merck)
3. 10 %ige Na-Wolframatlösung (Merck)
4. Aktivkohle (Merck)
5. 1,0 N NaOH (Merck)
6. 0,14 N HCl-Lösung in Aethanol abs. (Merck)
7. Sakaguchi-Reagens:
 - I. 18,0 ml einer 5 %igen Harnstofflösung (Merck) in Aquadest. zu 2,0 ml 0,25 %ige Alpha-Naphtollösung (Merck) in Aethanol abs.
 - II. 0,35 ml Brom (Merck) zu 50,0 ml 5 %ige NaOH

B e s t i m m u n g s v o r g a n g

Nach der Blutentnahme erfolgte die sofortige Zentrifugation (Zentrifuge: H. Christ, Typ UJ2). Das Serum

wurde bis zur Untersuchung bei -20°C gelagert. Eine Änderung des Ergebnisses trat, wie vorherige Untersuchungen gezeigt hatten, nicht ein.

Zu 2,0 ml Serum wurden jeweils 16,0 ml 0,83 N H_2SO_4 und 2,0 ml 10 %iges Na-Wolframat pipettiert. Nach einer 15-minütigen Zentrifugation der Lösung bei 3000 UpM wurden aus jedem Glas 10,0 ml Überstand abgehebert.

Diesem Überstand wurden jeweils 150,0 mg Aktivkohle und 0,24 ml 1,0 N NaOH hinzugesetzt. Durch einminütiges Schütteln wurde das im Serum vorhandene Methylguanidin adsorbiert. (Wie mehrfache pH-Messungen ergaben, erfolgte die Adsorption bei pH 10,2.) Nach einer weiteren Zentrifugation von 10 Minuten wurde der kohlefreie Überstand abgehebert und verworfen.

Die methylguanidinhaltige Aktivkohle wurde mit 22,0 ml einer 0,14 N HCl-Lösung in Äthanol abs. aufgeschwemmt (pH 4,5). Die Gläser wurden nun vier Stunden lang geschüttelt. Anschließend erfolgte eine fünfminütige Zentrifugation bei 3000 UpM. Der methylguanidinhaltige Überstand wurde in einem Erlenmeyerkolben pipettiert. Die restliche Aktivkohle wurde mit 10,0 ml der gleichen HCl-Lösung nachgewaschen und in derselben Reihenfolge in die Erlenmeyerkolben gefüllt. Die Äthanol-HCl-Phase wurde dann im Rotationsverdampfer (80°C , 15 mm Hg) eingedampft.

Anschließend wurden die Rückstände in den Erlenmeyerkolben mit 2,0 ml 1,0 N NaOH aufgelöst, mit 1,0 ml Sakaguchi-Reagens aufgefüllt und eine Minute lang geschüttelt. (Das Sakaguchi-Reagens wurde unmittelbar vor der Benutzung hergestellt. Die Gläser wurden währenddessen bei -20°C gelagert.) Der Inhalt wurde daraufhin sofort mit 1,0 ml der Na-Hypobromitlösung

versetzt. Wie vorherige Zeitmessungen bestätigt hatten, mußte nach einer darauffolgenden fünfminütigen Zentrifugation bei 3000 UpM der Überstand innerhalb einer halben Stunde im Photometer Eppendorf bei 492 Nanometer (ermitteltes Extinktionsmaximum) gemessen werden (1 ml - Küvette). Es wurde bei jeder Messung ein Eichwert mitbestimmt, der die ganze Prozedur durchlief, ebenso ein Leerwert, der an Stelle des Patientenserums 2,0 ml Aqua dest. enthielt.

Wiederfindung, Fehlerbreite und Nachweisgrenze:

Die vergleichende Messung einer Eichlösung (Methylguanidin- 1,0 N NaOH) ergab die Wiederfindung (In Abb. 1 als "Direkte Messung" bezeichnet). Hierbei wurden für die einzelnen Methylguanidin-Konzentration jeweils 5 Werte ermittelt.

Wie aus den dargestellten Kurven in Abb. 1 zu entnehmen ist, beträgt die Wiederfindung von Methylguanidin aus dem Patientenserum 70 %. Die Fehlerbreite der Methode lag bei ± 5 %.

Die Nachweisgrenze lag bei 0,1 mg pro 100 ml, wobei eine Extinktion von 0,030 gefunden wurde.

Die Linearität ergab sich im Kurvenbereich zwischen 0,3 mg pro 100 ml und 4,2 mg pro 100 ml bei einer Extinktion zwischen 0,060 und 0,825 (Methode: "Extraktion von MG aus Serum").

Die statistischen Ergebnisse wurden mit dem t-Test nach Student und bei kleinen Kollektiven mit dem χ -Test nach van der Vaerden ermittelt.

Die Bestimmung der freien Phenole im Serum erfolgte

nach der von Mütting, Keller, Kraus (18) angegebenen Methode. Als Eichwerte diente - wie dort angegeben - eine Lösung, die Phenol, p-Kresol und 4-Hydroxy-Phenyllessigsäure im Verhältnis 1 : 9 : 1000 enthielt..

Freie aromatische Amine im Serum wurden nach Young und Wootton (19) mit 4-Aminobenzoessäure als Eichsubstanz bestimmt.

E r g e b n i s s e :

In Tab. 1 wurden als Kontrollwerte die Serumkonzentrationen von Harnstoff, Kreatinin und den monosubstituierten Guanidinen bei 11 gesunden Probanden zusammengefaßt. Anschließend wurden die Serumkonzentrationen der gleichen Substanzen bei 11 Patienten mit chronischer Urämie direkt vor Dialysebeginn und nach Dialyseende zueinander in Relation gesetzt und mit den Kontrollwerten verglichen.

Aus der Tab. 1 ergibt sich bei Nierengesunden eine signifikant niedrigere Serumkonzentration aller gemessenen Substanzen als bei Patienten mit chronischer Urämie. Auch bei Dialyseende liegen die Werte gegenüber den Nierengesunden für Kreatinin um das 7,8fache, für die freien Phenole um das 6,5fache, für die freien aromatischen Amine um das 6,1fache für die monosubstituierten Guanidine um das 1,2fache höher als die Normalwerte. Dennoch ist die Hämodialyse für die genannten Substanzen noch nicht ausreichend.

Die prozentuale Konzentrationsabnahme, die aus der letzten Spalte hervorgeht, gibt die Effektivität der Dialyse wieder. Die Serumkonzentrationen von Harnstoff nimmt am deutlichsten ab, gefolgt von Kreatinin, den freien Phenolen und den monosubstituier-

ten Guanidinen, die jedoch signifikant unter den Werten für Harnstoff liegen. An letzter Stelle der Skala stehen die aromatischen Amine, deren geringe Konzentrationsabnahme bei der 6-stündigen Dialyse mit 24,2 % und 9,2 % Änderung noch sehr unzureichend ist.

In Abb. 2 haben wir die bei den einzelnen Patienten vor und nach der Hämodialyse gemessenen Serumkonzentrationen der monosubstituierten Guanidine gegen die entsprechenden Harnstoffkonzentrationen aufgetragen, in Abb. 3 gegen die Kreatininkonzentrationen. Die Konzentration der monosubstituierten Guanidine zeigte eine positive Korrelation sowohl zum Harnstoff- als auch zum Kreatinin Gehalt im Serum.

In den Abb. 4 und 5 wurden die Serumkonzentrationen der freien aromatischen Amine in Relation zu Harnstoff und Kreatinin gesetzt. Beide Abbildungen zeigen deutlich eine positive Korrelation zur Harnstoff- bzw. Kreatininkonzentration im Serum.

Die Abb. 6 und 7, in denen die Serumkonzentrationen der freien Phenole dem Kreatinin-bzw. dem Harnstoffgehalt des Serums gegenüber gestellt wurden, verdeutlichen ebenfalls die positive Korrelation der freien Phenole gegenüber diesen Substanzen.

In der Tab. 2 wurden die Serumkonzentrationen der monosubstituierten Guanidine, freien aromatischen Amine und freien Phenole von chronischen Urämikern aus dem Dialysezentrum in Gießen (Dialysedauer: zweimal 6 Stunden pro Woche) mit dem Dialysezentrum in Heidelberg verglichen (Dialysedauer: zweimal 12 Stunden pro Woche). Die Gegenüberstellung betraf 11 Probanden unserer Klinik und 10 Probanden aus der Heidelberger Klinik.

Für die monosubstituierten Guanidine und die freien Phenole ergaben sich keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen den beiden Kollektiven. Jedoch liegen sowohl bei Dialysebeginn als auch am -ende die Werte für die aromatischen Amine im Serum der Heidelberger Patienten signifikant niedriger als bei unseren Patienten. Der prozentuale Abfall der Serumkonzentrationen zwischen dem Dialysebeginn und dem -ende als Maß für die Effektivität beider Dialyseverfahren zeigte weder für die monosubstituierten Guanidine noch für die freien aromatischen Amine und die freien Phenole einen signifikanten Unterschied.

Tab. 3 verdeutlicht in einer weiteren Versuchsanordnung den Verlauf der Harnstoffkonzentration im Serum während der Hämodialyse mit der Platten- bzw. Spulenniere (Dialysedauer: zweimal 9 Stunden pro Woche). Bei Dialysen mit der Spulenniere sinkt die Harnstoffkonzentration im Serum auf ca. 26 % des Ausgangswertes ab, bei der Platten-niere auf ca. 32 %. Der Unterschied ist signifikant. Zu den übrigen Zeiten (3 Stunden, 6 Stunden) besteht kein Unterschied der Dialyseeffektivität beider Nierentypen.

Erwartungsgemäß fällt in den ersten Stunden bei der Spulen- und der Platten-niere die Harnstoffkonzentration im Serum signifikant stärker ab als in den folgenden. Die Dialyse ist bei beiden Dialysatortypen bis zum Ende wirksam, denn die nach 6 Stunden und 9 Stunden gemessenen Harnstoffkonzentrationen im Serum unterscheiden sich in beiden Kollektiven signifikant voneinander.

Beide Patientengruppen unterscheiden sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 %

in der Serumharnstoffkonzentration am Ende der Dialyse (Tab. 3).

In Tab. 4 ist die Kreatininkonzentration im Serum im Laufe der Hämodialyse aufgeführt. Die Kreatininkonzentration sinkt bei der Spulenniere auf 38 %, bei der Plattenniere auf 48 % des Ausgangswertes ab; der Unterschied ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % gesichert.

Auch im Hinblick auf die Kreatininkonzentration im Serum am Ende der Dialyse besteht ein Unterschied ($p > 0,05$). Mit der Spulenniere dialysierte Patienten liegen bei $5,1 \pm 1,4$ mg %, mit der Platte dialysierte Patienten bei $6,1 \pm 1,4$ mg %. Die Ausgangskonzentrationen sind dagegen bei beiden Patientengruppen gleich.

Die Serumkonzentration nach 6stündiger Dialysedauer unterscheidet sich bei beiden Gruppen signifikant von der nach 9stündiger Dialyse gemessenen; die Dialyse ist also bis zu diesem Zeitpunkt noch wirksam. Die erreichten Endwerte unterscheiden sich hochsignifikant vom Normalwert.

Die Konzentration der freien Phenole (Tab. 5) im Serum fällt im Verlaufe der Hämodialyse mit der Spulenniere auf 47 % des Ausgangswertes; mit der Plattenniere wird eine Verminderung auf 55 % erreicht. Dieser Unterschied ist nicht signifikant, immerhin glaubt man aber im Vergleich der Werte nach 3stündiger, 6stündiger und 9stündiger Dialysedauer einen Trend zu erkennen, demzufolge mit längerer Dialyse die Spulenniere einen stärkeren Konzentrationsabfall bewirkt als die Plattenniere.

Die mit der Spulenniere dialysierten Patienten un-

terscheiden sich hinsichtlich der Serumkonzentration der freien Phenole zu keinem Zeitpunkt von den mit der Plattenniere dialysierten, sind aber im Vergleich zum Normalwert ($0,15 \pm 0,11$ mg %) noch deutlich erhöht.

Während in beiden Kollektiven innerhalb der ersten beiden 3-Stunden-Intervalle der Hämodialyse jeweils ein signifikanter Abfall der Serumkonzentration der freien Phenole zu beobachten ist, unterscheidet sich der 6-Stunden-Wert weder bei der Verwendung von Spulennieren noch von Plattennieren von der nach 9stündiger Dialysedauer gemessenen Serumkonzentration. Mit anderen Worten: Im Hinblick auf die Senkung der Konzentration der freien Phenole im Serum büßt die Hämodialyse nach der 6. Stunde erheblich an Effektivität ein, gleichgültig, ob mit der Platten- oder mit der Spulenniere dialysiert wird.

Während in den ersten 6 Stunden die Serumkonzentrationen der freien Phenole auf 54 bzw. 60 % der Ausgangswerte absinken, ist in den folgenden 3 Stunden nur noch ein Abfall um 7 % bzw. 5 % zu verzeichnen.

In Tab. 6 ist der Verlauf der Serumkonzentrationen der monosubstituierten Guanidine aufgeführt. Mit der Spulenniere wird in 9stündiger Dialyse ein Absinken auf 50 %, mit der Plattenniere auf 55 % des Ausgangswertes erreicht. Hinsichtlich der Effektivität der Hämodialyse - gemessen als Abnahme der Serumkonzentration in Prozent des Ausgangswertes zu Beginn der Dialyse - unterscheidet sich die Spulenniere zu keinem Zeitpunkt von der Plattenniere signifikant.

Wie bei den Phenolen wird auch die Serumkonzentra-

tion der monosubstituierten Guanidine in den beiden ersten 3-Stunden-Intervallen jeweils signifikant gesenkt, gleichgültig, ob mit der Platten- oder Spulenniere dialysiert wurde. Dagegen unterscheiden sich die Serumkonzentrationen nach 6stündiger Dialyse in keinem der beiden Kollektive signifikant von den nach 9stündiger Dialyse gemessenen. Bezogen auf den Ausgangswert, bringt die Dialyse im letzten Drittel nur noch eine prozentuale Abnahme der Serumkonzentration der monosubstituierten Guanidine von jeweils 5 %.

In der Abb. 8 ist das Verhalten der Serumkonzentrationen von Harnstoff, Kreatinin, freien Phenolen und monosubstituierten Guanidinen bei der Dialyse mit der Spulenniere verglichen. Die Effektivität der Dialyse ist im Hinblick auf die Senkung der Harnstoffkonzentration im Serum signifikant größer als hinsichtlich der Konzentration der übrigen untersuchten Substanzen, die sich untereinander gleichartig verhalten. Dieselben Verhältnisse gelten auch bei der Platteniere.

In Tab. 7 sind die Serumkonzentrationen der untersuchten harnpflichtigen Substanzen bei zweimal 9stündiger Dialyse pro Woche mit der Spulen- bzw. Platteniere den Werten gegenübergestellt, die bei unseren Patienten gemessen wurden, als wir diese noch je zweimal 6 Stunden pro Woche dialysierten.

Die Ausgangswerte zu Beginn der Dialyse sind bei allen drei Kollektiven gleich, hinsichtlich der am Ende der Dialyse gemessenen Werte bestehen signifikante Unterschiede lediglich bezüglich der Harnstoff- und Kreatininkonzentration: In dieser Beziehung weisen die zweimal 6 Stunden pro Woche dialysierten Patienten höhere Werte auf, wobei die Un-

- 15 -

terschiede zu den zweimal 9 Stunden pro Woche mit der Spule dialysierten Patienten am deutlichsten sind. Wie schon aus Tab. 5 und 6 ersichtlich, zeigt auch diese Gegenüberstellung mit den nur zweimal 6 Stunden pro Woche dialysierten Patienten, daß die Verlängerung der Dialysedauer hinsichtlich der Senkung der Serumkonzentration von freien Phenolen und monosubstituierten Guanidinen keine Vorteile gebracht hat. In den vorherigen Untersuchungen konnten wir auch bei den Patienten, die in der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg wöchentlich zweimal 12 Stunden dialysiert worden waren, keine weitere Abnahme der Serumkonzentrationen von freien Phenolen und monosubstituierten Guanidinen feststellen. Dies ist auch einleuchtend, wenn man berücksichtigt, daß die Unterschiede zu den Normalwerten ($0,60 \pm 0,05$ mg % für monosubstituierte Guanidine und $0,15 \pm 0,11$ mg % für freie Phenole) nur noch gering sind.

Wie aus der Tab. 8 ersichtlich ist, bestimmten wir außerdem den Anstieg der monosubstituierten Guanidine, aromatischen Amine, freien Phenole, des Harnstoffs und des Kreatinins bei akutem Nierenversagen und bei chronischer Urämie mit Hämodialyse. Wir setzten zudem die genannten Substanzen in Relation zu Harnstoff und Kreatinin und erhielten einen Quotienten, der uns den Anstieg der einzelnen Urämiegifte anzeigte. In der dritten Spalte der Tab. wurden die Quotienten für das akute Nierenversagen ins Verhältnis zu den Quotienten für die chronische Urämie gesetzt.

Aus Tab. 8 läßt sich folgern, daß der Harnstoff bei akutem Nierenversagen am höchsten ansteigt. Ihm folgen der Reihe nach die freien Phenole, die

monosubstituierten Guanidine und das Kreatinin, das im Konzentrationsanstieg mit den freien aromatischen Aminen gleichauf liegt.

Die Quotienten Harnstoff/monosubstituierte Guanidine, Harnstoff/freie aromatische Amine, Harnstoff/freie Phenole und Harnstoff/Kreatinin weisen beim akuten Nierenversagen auf einen signifikant höheren Anstieg hin als bei der chronischen Urämie, was auf einen langsameren Anstieg der Substanzen gegenüber dem Harnstoff zurückzuführen ist. Dagegen fällt das Verhältnis Kreatinin/freie Phenole deutlich ab. Die Abnahme der monosubstituierten Guanidine gegenüber dem Kreatinin ist angedeutet. Die Quotienten Kreatinin/freie aromatische Amine sind für das akute Nierenversagen und für die chronische Urämie nahezu gleich.

In einer letzten Untersuchungsreihe wurde der Einfluß einer 6-tägigen Verabreichung von 6 g Neomycin pro die auf die Serumkonzentrationen der o. a. Substanzen geprüft. Die Blutentnahme erfolgte bei 5 Patienten mit chronischer Urämie vor und nach der Verabreichung der angegebenen Neomycindosis.

Wie aus Tab. 9 hervorgeht, zeigten allein die freien aromatischen Amine einen signifikanten Abfall um 30 %, der mit einer gleichzeitigen, nicht signifikanten Erniedrigung der Harnstoffkonzentration im Serum einherging. Wie jedoch der Quotient Harnstoff/freie aromatische Amine aus Tab. 8 zeigt, besteht kein nachweisbarer Zusammenhang zwischen dem Verhalten beider Substanzen nach der Neomycingabe.

Zusammenfassung und Diskussion

Die 6-stündige Hämodialyse mit der Spulenniere (Spule Ex-01) reduziert die Konzentration von Harnstoff im Serum um 56 %, von Kreatinin um 47,9 %, von monosubstituierten Guanidinen um 46,6 %, von freien Phenolen um 46,7 % und von freien aromatischen Aminen um 24,2 %. Nach Dürr (20) ergibt sich zum Vergleich bei der 6-stündigen Hämodialyse (Gerät von Alwall, Zwillingsspulenniere) ein Konzentrationsabfall von 45 % bei Harnstoff und von 30 % bei Kreatinin. Die von Missmahl (21) errechneten Werte für Harnstoff nach der Hämodialyse lagen bei einem Abfall von 59 %.

Die am Dialyseende gemessenen Serumkonzentrationen unterschieden sich bei allen Substanzen noch signifikant von den bei Nierengesunden gemessenen Werten. Am größten waren die Unterschiede für die Kreatininkonzentrationen, am kleinsten für die monosubstituierten Guanidine.

Freie Phenole, freie aromatische Amine und monosubstituierte Guanidine - vor und nach der Hämodialyse bestimmt - zeigten positive Korrelationen zur Harnstoff- und Kreatininkonzentration im Serum, was bezüglich der freien Phenole und der freien aromatischen Amine mit Jutzler et al. (22), Morgan (23) und Dobbelsstein et al. (14) in Übereinstimmung steht.

Bezüglich des Abfalls der Serumkonzentrationen von freien aromatischen Aminen, freien Phenolen und monosubstituierten Guanidinen vom Beginn bis

monosubstituierten Guanidinen, freien aromatischen Aminen und freien Phenolen bei Nierengesunden sowie bei Patienten mit chronischer Urämie vor und nach sechsständiger Hämodialyse.

+ signifikanten Unterschiede in den einzelnen Reihen, p kl. 0,01

++ signifikante Unterschiede in Spalte 4, p kl. 0,01

O keine signifikanten Unterschiede

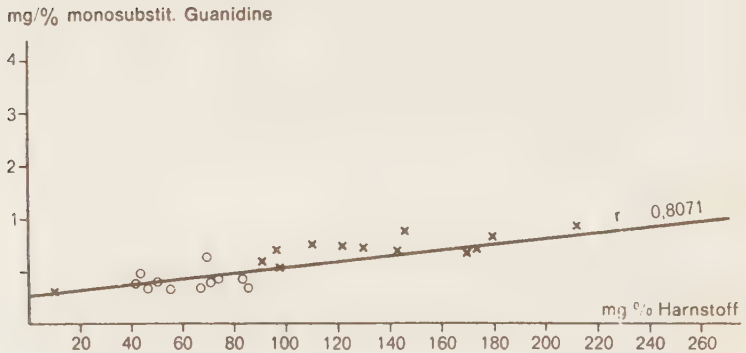


Abb. 2

Korrelation zwischen der Harnstoffkonzentration und der Konzentration monosubstituierter Guanidine im Serum chronisch urämischer Patienten

Mittelwerte aus 44 Hämodialysen (6 h) bei 11 Patienten

x Werte zu Beginn der Dialyse o Werte am Ende der Dialyse

mg/% monosubstit. Guanidine

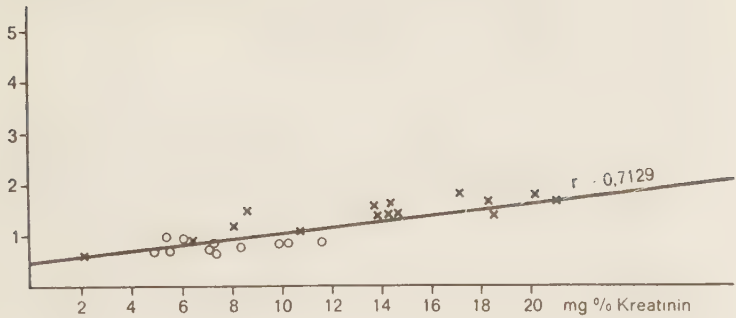


Abb. 3

Korrelation zwischen der Kreatininkonzentration und der Konzentration monosubstituierter Guanidine im Serum chronisch urämischer Patienten.

Mittelwerte aus 44 Hämodialysen (6 h) bei 11 Patienten.

x Werte zu Beginn der Dialyse o Werte am Ende der Dialyse

mg/% freie aromat. Amine

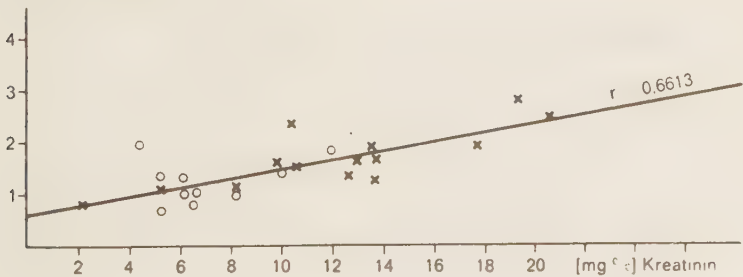


Abb. 4

Korrelation zwischen Kreatininkonzentration und

die größte Anstiegsrate bei der Harnstoffkonzentration im Serum, gefolgt von freien Phenolen und monosubstituierten Guanidinen. Freie aromatische Amine und Kreatinin im Serum stiegen im Vergleich zum Harnstoff am wenigsten an.

Die 6-tägige Behandlung mit Neomycin bewirkte bei 5 urämischen Patienten einen signifikanten Abfall der Konzentrationen der freien aromatischen Amine im Serum. Jedoch hatte die Neomycingabe keinen Einfluß auf das Verhalten der Serumkonzentrationen der monosubstituierten Guanidine, was im Gegensatz zu der von Renner und Heintz (2) aufgestellten Hypothese über die Entstehung dieser Substanzen steht.

Kurven und Tabellen

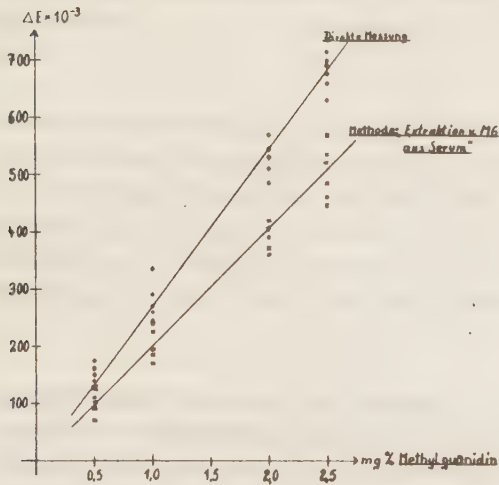


Abb. 1

Eichkurven für die Extraktion von Methylguanidin aus 1,0 N NaOH (Direkte Messung) und aus Serum von gesunden Probanden

	Nierengesunde (mg%)	Dialysebeginn (mg%)	Dialyseende (mg%)	%-Ändg.
Harnstoff i. S.	37,7 ± 7,3*	145,3 ± 36,7*	63,1 ± 16,6*	56,6 ± 7,2**
Kreatinin i. S. 11 Pat., 44 Dialysen	0,92 ± 0,2*	13,8 ± 3,6*	7,2 ± 2,0*	°47,9 ± 9,3**
monosubstit. Guanidine 11 Pat., 44 Dialysen	0,60 ± 0,008*	1,44 ± 0,2*	0,77 ± 0,06*	°46,6 ± 5,1**
freie arom. Amine i. S. 11 Pat., 44 Dialysen	0,20 ± 0,04*	1,66 ± 0,39*	1,22 ± 0,32*	24,2 ± 9,2**
freie Phenole i. S. 11 Pat., 44 Dialysen	0,15 ± 0,11*	1,82 ± 0,63*	0,97 ± 0,32*	°46,7 ± 11,1**

Tab. 1

Serumkonzentration von Harnstoff, Kreatinin

zum Ende der Dialyse erwies sich die 12-stündige Dialysedauer genauso effektiv wie die 6-stündige Dialyse mit der Spulenniere. Trotzdem hatten die länger dialysierten Patienten signifikant niedrigere Serumkonzentrationen an freien aromatischen Aminen.

Hinsichtlich der Effektivität der Hämodialyse - gemessen als Abnahme der Serumkonzentrationen von freien Phenolen und monosubstituierten Guanidinen in Prozent des jeweiligen Ausgangswertes - bestanden bei 9-stündiger Dialyse keine signifikanten Unterschiede zwischen Platten- und Spulenniere.

Bei zweimal 9 Stunden pro Woche mit der Spulen- oder Platten-niere dialysierten Patienten lagen die Harnstoffwerte am Ende der Dialyse im Normbereich, dagegen waren die Serumkonzentrationen von Kreatinin und freien Phenolen noch deutlich, die der monosubstituierten Guanidine noch gerade meßbar erhöht.

Die Messungen während der Hämodialysen ergaben, daß - gleichgültig, ob Spulen- oder Platten-niere verwandt wurde - im letzten Dialysedrittel (6. bis 9. Stunde) ein signifikanter Abfall nur noch bezüglich der Harnstoff- bzw. Kreatininkonzentration im Serum stattfindet. Dagegen bleiben die Konzentrationen der freien Phenole und monosubstituierten Guanidine (zwei) an zweimal 12 Stunden pro Woche dialysierten Patienten nach der 6. Stunde praktisch gleich.

Da nach 9-stündiger Dialyse die Harnstoffkonzentration im Serum normalisiert ist, freie Phenole und monosubstituierte Guanidine aber nicht weiter

absinken, dient eine noch längere Hämodialyse-dauer - unter Berücksichtigung der untersuchten Substanzen - letztlich lediglich einer Senkung der Kreatininkonzentration im Serum.

Die Gegenüberstellung der bei zweimal 6-stündiger Dialyse pro Woche (Spulenniere) gemessenen Werte mit denen nach zweimal 9-stündiger Dialyse pro Woche (Spulen-oder Plattenniere) hat gezeigt, daß unsere Patienten jetzt zwar niedrigere Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen am Ende der Dialyse aufweisen, bis zum Beginn der nächsten Dialyse sind aber die früher bei zweimal 6-stündiger Dialyse pro Woche gemessenen Serumkonzentrationen wieder erreicht, so daß insgesamt gesehen die Verlängerung der Dialysezeit pro Patient um 50 % oder 6 Stunden pro Woche hinsichtlich der gemessenen Parameter keine wesentliche Verbesserung gebracht hat.

Bei alleiniger Berücksichtigung der von uns gemessenen Substanzen erscheinen länger dauernde Einzeldialysen in Relation zum Aufwand und unter Beachtung der Tatsache, daß bei längerer Dialyse-dauer insgesamt weniger Patienten in das Programm aufgenommen werden können, wenig sinnvoll.

Andererseits besteht wohl allgemein der Eindruck, daß sich der Zustand der dialysierten Patienten mit der Zunahme der Dialysedauer und- frequenz gebessert hat. Dies läßt sich nicht durch das Verhalten der von uns gemessenen harnpflichtigen Substanzen erklären. Es ist daher weiter erforderlich, nach zusätzlichen Kriterien zu suchen, die eine objektive Beurteilung der Dialyseeffektivität erlauben.

Bei Patienten mit akutem Nierenversagen fand sich

der Konzentration der freien aromatischen Amine
im Serum chronisch urämischer Patienten

Mittelwerte aus 44 Hämodialysen (6 h) bei 11 Pa-
tienten.

x Werte zu Beginn der Dialyse o Werte am Ende
der Dialyse

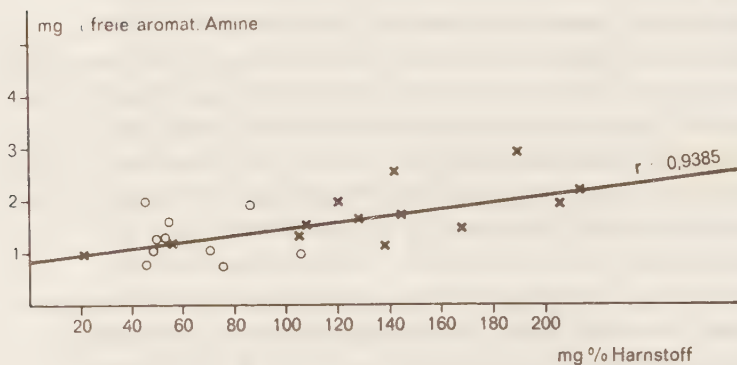


Abb. 5

Korrelation zwischen Harnstoff i. S. und der Kon-
zentration der freien aromatischen Amine bei
chronisch urämischen Patienten.

Mittelwerte aus 44 Hämodialysen (6 h) bei 11 Pa-
tienten.

x Werte zu Beginn der Dialyse o Werte am Ende
der Dialyse

freie Phenole i. S.
(mg%)

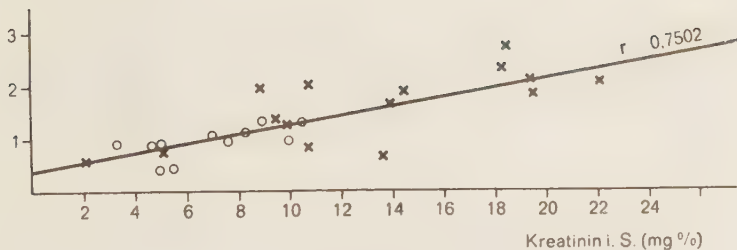


Abb. 6

Korrelation zwischen Kreatininkonzentration und der Konzentration der freien Phenole im Serum chronisch urämischer Patienten.

x Werte vor der Dialyse o Werte der Dialyse

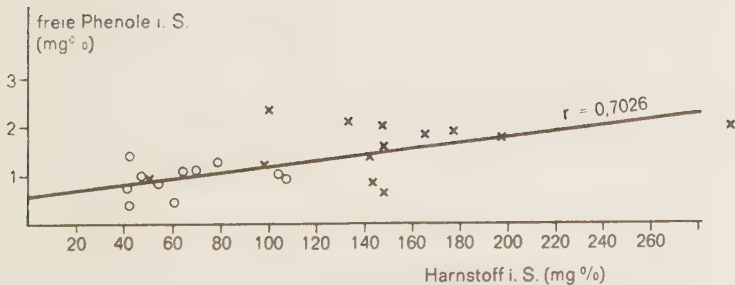


Abb. 7

Korrelation zwischen Harnstoffkonzentration und der Konzentration der freien Phenole i. S.

chronisch urämischer Patienten.

x Werte vor der Dialyse o Werte nach der Dialyse

	Anfang (mg%/s)	12-h-Dialyse Ende (mg%/s)	%-Änderg.	Anfang (mg%/s)	6-h-Dialyse Ende (mg%/s)	%-Änderg.
Monosubstit. Guanidine	1,53 ± 0,6	0,81 ± 0,3 (n = 10)	47 ± 11,1	1,44 ± 0,2	0,77 ± 0,66 (n = 11)	46,6 ± 5,1
freie arom. Amine	*1,20 ± 0,29	**0,91 ± 0,04 (n = 10)	24,2 ± 9,8	*1,66 ± 0,39	**1,22 ± 0,32 (n = 11)	24,2 ± 9,2
freie Phenole	2,0 ± 0,5	1,05 ± 0,35 (n = 7)	47,5 ± 9,1	1,82 ± 0,63	0,97 ± 0,32 (n = 11)	46,7 ± 11,1

Tab. 2

Serumkonzentrationen von monosubstituierten Guanidinen, freien aromatischen Aminen und freien Phenolen bei Patienten mit chronischer Urämie aus zwei verschiedenen Dialysezentren.

Innerhalb eines jeden Zentrums sind die Serumkonzentrationen der einzelnen Substanzen am Anfang und Ende der Dialyse signifikant verschieden. Zwischen beiden Zentren finden sich signifikante Unterschiede lediglich bezüglich der freien aromatischen Amine.

+ : p kleiner 0,01,

++ : p kleiner 0,05.

	Dialysebeginn	3 h	6 h	9 h
Spule (EX-01) n = 30	131 (100%) [p < 0,01] ± 28	83 (62%) * [p < 0,01] ± 17	55 (42%) [p < 0,01] ± 16	34 (26%) ± 11 [p < 0,05]
Platte (Ab-Gambro) n = 30	145 (100%) [p < 0,01] ± 27	99 (68%) [p < 0,01] ± 20	68 (49%) [p < 0,01] ± 18	47 (32%) ± 10

Tab. 3

Veränderung der Serumkonzentration von Harnstoff (mg %) während der Hämodialyse

	Dialysebeginn		3 h		6 h		9 h
Spüle (EX-01)	13,3 (100%)	[p < 0,01]	9,1 (69%)	[p < 0,01]	7,2 (53%)	[p < 0,01]	5,1 (38%)
n = 30	± 2,5		± 1,8		± 1,7		± 1,4
							↓
Platte (Ab. Gambro)	13,0 (100%)	[p < 0,01]	9,6 (74%)	[p < 0,01]	7,8 (60%)	[p < 0,01]	6,1 (47%)
n = 30	± 2,4		± 2,0		± 1,6		± 1,4
							↓
							[p < 0,05]

Tab. 4

Veränderung der Serumkonzentration von Kreatinin
(mg %) während der Hämodialyse

	Dialysebeginn		3 h		6 h		9 h
Spüle (EX-01)	1,72 (100%)	[p < 0,01]	1,20 (70%)	[p < 0,01]	0,93 (54%)		0,81 (47%)
n = 6	± 0,40		± 0,26		± 0,23		± 0,22
Platte (ab. Gambro)	1,70 (100%)	[p < 0,01]	1,24 (74%)	[p < 0,01]	1,02 (60%)		0,93 (55%)
n = 6	± 0,39		± 0,30		± 0,26		± 0,24

Tab. 5

Veränderung der Serumkonzentration freier Phenole
(mg %) während der Hämodialyse

	Dialysebeginn		3 h		6 h		9 h		Normalwert n = 20
Spüle (EX-01)	1,80 (100%)	[p < 0,01]	1,12 (70%)	[p < 0,01]	0,88 (55%)		0,80 (50%)	[p < 0,01]	0,80
n = 6	± 0,26		± 0,11		± 0,09		± 0,09		± 0,03
Platte (ab. Gambro)	1,69 (100%)	[p < 0,01]	1,23 (73%)	[p < 0,01]	1,00 (60%)		0,93 (55%)	[p < 0,01]	0,60
n = 6	± 0,24		± 0,13		± 0,10		± 0,11		± 0,03

Tab. 6

Veränderung der Serumkonzentration monosubstitu-
ierter Guanidine (mg %) während der Hämodialyse

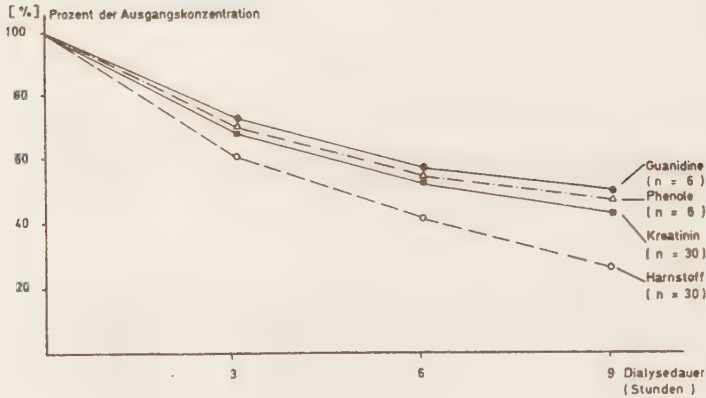


Abb. 8

Verhalten der Serumkonzentration von Harnstoff, Kreatinin, monosubstituierter Guanidinen und freien Phenolen im Serum urämischer Patienten während der Hämodialyse mit der Spulenniere

	Spulenniere				Plattenniere	
	6-h-Dialyse n = 44		9-h-Dialyse n = 30		9-h-Dialyse n = 30	
	A	E	A	E	A	E
Harnstoff	145 ± 36	63 ± 17*	131 ± 28	34 ± 11	145 ± 27	47 ± 10
Kreatinine	13,8 ± 3,6	7,2 ± 2,0*	13,3 ± 2,5	5,1 ± 1,4	13,0 ± 2,4	6,1 ± 1,4
freie Phenole	1,82 ± 0,63	0,97 ± 0,32	1,72 ± 0,40	0,81 ± 0,22+	1,70 ± 0,39	0,93 ± 0,24+
Guanidino	1,44 ± 0,20	0,77 ± 0,06	1,60 ± 0,26	0,80 ± 0,10+	1,69 ± 0,24	0,93 ± 0,11+

* Signifikanter Unterschied zu den übrigen Endwerten der gleichen Reihe

+ n = 6

Tab. 7

Vergleich der Serumkonzentrationen verschiedener harmpflichtiger Substanzen in Abhängigkeit vom

Dialyseverfahren

(A = Anfang der Dialyse, E = Ende der Dialyse)

monosubst. Guanidine	1,44 ± 0,2	1,19 ± 0,39	
freie arom. Amine	1,66 ± 0,39	1,08 ± 0,2	
freie Phenole	1,82 ± 0,63	2,15 ± 1,4	
Harnstoff	145,3 ± 36,7	282,7 ± 59,9	
Kreatinin	13,8 ± 3,6	9,2 ± 2,8	
Harnst./Guanid.	101,0	223,8	2,2
Harnst./ar. Amine	87,4	261,0	3,0
Harnst./Phenole	79,8	131,0	1,6
Harnst./Kreatinin	10,5	34,0	3,2
Kreat./Guanid.	9,6	7,7	0,8
Kreat./ar. Amine	8,3	8,5	1,0
Kreat./Phenole	7,6	4,3	0,57
	n = 11	n = 10	

Tab. 8

Serumkonzentrationen von monosubstituierten Guanidinen, freien aromatischen Aminen, freien Phenolen, Harnstoff und Kreatinin bei akutem Nierenversagen und chronischer Urämie.

n = 5	Vor Neomycingabe	nach Neomycingabe
Harnstoff	224,0 ± 48,6	201,0 ± 41,5
Kreatinin	7,8 ± 2,5	7,7 ± 2,3
monosubstit. Guanidine	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,19
freie Phenole	2,5 ± 1,0	2,4 ± 1,3
freie aromatische Amine	1,3 ± 0,2*	0,9 ± 0,1*
Harnst./aromatische Amine	175	224

Tab. 9

Einfluß einer 6tägigen Verabreichung von 6 g Neomycin pro die auf die Serumkonzentrationen der untersuchten Substanzen.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Sarre, H., Gessler, U., Heinze, V.: Die Urämie, Der Internist, 6, (1965), 446
2. Renner, D., Heintz, H.: Metabolic changes in uremia, Proc. 4 th. int. Congress Nephrol. (1969), Stockholm, Vol. 11, 248, Karger, Basel
3. Lascelles, P. T., Taylor, W. H.: The effect upon tissue respiration in vitro of metabolites which accumulate in uremic coma. Clin. Sci. 31 (1966) 403
4. Giovanetti, S., Cloni, L., Balestri, L., Biangini, M.: Evidence that Guanidines and related compounds cause hemolysis in chronic uremia. Clin. Sci. 34 (1968) 141
5. Bentley, K. W., Tuscoe, R.: Effect of Guanidine derivates on urate oxidase activity. Enzymologia 37 (1969) 285
6. Müting, P.: Studies on pathogenesis of uremia. Comparative determination of glucuronic acid, indican, free and bound phenols in serum, cerebrospinal fluid, and in urine of renal diseases with and without uremia. Clin. Chim. Acta 12 (1965) 551
7. Ross, P., Wootton, J. D. P.: Glycine conjugation and toxicity of phenolic acids. Clin. Chim. Acta 9 (1964) 434
8. Hicks, J. M., Wootton J. D. P., Young, D. S.: The effect of uremic blood constituents on certain

cerebral enzymes. Clin. Chim. Acta 9 (1964) 228

9. Giovanetti, S., Biagini, M., Balestri, P. L. et al.: Uremic symptoms in dogs chronically intoxicated with Methyl-Guanidine. Proc. 4th Congr. Nephrol. (1969), Stockholm, Vol. 11, 253
Karger, Basel
10. Welt, L. G.: Erythrocyte transport defect in uremia. Proc. 4th int. Congr. Nephrol. (1969), Stockholm, Vol. 11, 263, Karger, Basel
11. Young, D. S., Wootton, J. D. P.: The retention of amines as a factor in uremic toxæmia. Clin. Chim. Acta 9 (1964) 503
12. Hicks, J. M., Young, D. S., Wootton, J. D. P.: Abnormal blood constituents in acute renal failure. Clin. Chim. Acta 7 (1962) 623
13. Cohen, B. D., Stein, J. M., Kornhauser, R. S.: Guanidine retention and the urea cycle. Proc. 4th int. Congr. Nephrol. (1969), Stockholm, Vol. 11, 255 Karger Basel
14. Dobbstein, H., Edel, H. H., Schmidt, M., Schubert, G. Weinzierl, W.: Guanidinobrenzsteinsäure und Urämie. Klin. Wschr. 49, (1971) 348
15. Stein, I. M., Perez, G., Johnson, R., Cummings, N. B.: Serum levels and urinary excretion of methylguanidine in chronic renal failure. J. Lab. Clin. Med. 77 (1971) 1020
16. Yatzidis, H., Psimenos, G., Mayopoulos-Symvoulidis, G.: Nondialysable toxic factor in uremic blood effectively removed by the activated charcoal, Experientia 25 (1969) 1144

17. Schirmeist er, J.: Zur Beurteilung und Verlaufskontrolle von Nierenfunktionsstörungen, Therapiewoche, 29 (1970) 1452
18. Mütting, D., Keller, H. E., Kraus, W.: Quantitative colorimetric determination of free phenols in serum and urine of healthy adults using modified diazo reaction. Clin. Chim. Acta 27 (1970) 177
19. Young, D. S., Wootton, J. D. P.: Conjugation of aromatic amines in renal failure. Clin. Chim. Acta 22 (1968) 403
20. Dürr, F.: Extracorporale Hämodialyse und Peritonealdialyse in der Behandlung der Uremie, Habil., (1967), Tübingen
21. Missmahl, H. P.: Klinik des akuten Nierenversagens. Therapiewoche 44 (1967) 1766
22. Jutzler, G. A., Kramer, H. J., Keller, H. E., Kramer, H., Doenecke, F.: Zum Verhalten der Phenole und des Kreatinins bei Niereninsuffizienz, insbesondere bei chronischen Dialyse-Patienten, Arch. Klin. Med. 214 (1968) 214
23. Morgan, R. E., Morgan, J. M.: Plasma Levels of Aromatic Amines in Renal Failure, Metab. Vol. 4V, No. 6 (1966) 479

L e b e n s l a u f

Geboren: 22. 5. 1947 in Marburg/Lahn

Von 1953 bis 1957 Goethe-Schule (Volksschule),
Gießen

Von 1957 bis 1966 Herder-Schule (mathematisch-
-neusprachliches Gymnasium), Gießen

Von 1966 bis 1972 Medizinstudium an der Uni-
versität, Gießen

1972 Medizinalassistentz im St.-Marienkranken-
haus (Gyn. Abt.), Siegen

1973 Medizinalassistentz und 4 Monate Assistenz
am Kreiskrankenhaus, Wehingen/Enz (Innere
Abt., Chirurg. Abt.)

Zur Zeit als Stabsarzt (W 15) bei der Bundes-
wehr

